

# Genetic and perinatal risk factors for movement disorders

Citation for published version (APA):

Barkhuizen, M. (2017). *Genetic and perinatal risk factors for movement disorders*. [Doctoral Thesis, Maastricht University, North-West University]. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20171204mb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2017

## DOI:

[10.26481/dis.20171204mb](https://doi.org/10.26481/dis.20171204mb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## 10.3 Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift heb ik genetische en perinatale factoren onderzocht die de basale ganglia beschadigen - een verzameling hersengebieden die betrokken zijn bij motorcoördinatie. Schade aan de basale ganglia resulteert in bewegingsstoornissen bij kinderen, zoals hersenverlamming, en aandoeningen bij volwassenen, zoals de ziekte van Parkinson en de ziekte van Huntington. Uiteindelijk heb ik therapieën getest om de basale ganglia-schade en motorische beperking te verminderen na een perinatale hersenbeschadiging.

In **hoofdstuk 1** introduceerde ik de hoofdonderwerpen van dit proefschrift, namelijk genetische en perinatale factoren, basale ganglia schade en bewegingsstoornissen. Verder werden de doelstellingen van de verschillende hoofdstukken samengevat.

Het eerste deel van dit proefschrift legt de nadruk op genetische risicofactoren. In **hoofdstuk 2** heb ik samengevat hoe variaties in het *GBA*-gen, wereldwijd de meest voorkomende groot effect risico-variant voor de ziekte van Parkinson, bijdraagt tot de pathologie van de ziekte en de klinische gevolgen. *GBA*-varianten beïnvloeden het vermogen van het lysosoom om het sphingolipide glucocerebroside te verwijderen, een ophoping van dit eiwit plaatsvindt. Hierdoor wordt het totale vermogen wordt verminderd om verschillende pathologische eiwitten te elimineren, waaronder  $\alpha$ -synuclein. De accumulatie van  $\alpha$ -synucleine in de substantia nigra en de daaropvolgende neurologische dood is een pathologisch kenmerk van de ziekte van Parkinson. *GBA* varianten zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson en een snellere progressie van de ziekte. In **hoofdstuk 3** bevestigde ik dat *GBA*-varianten een veel voorkomende genetische risicofactor zijn voor de ziekte van Parkinson in de Zuid-Afrikaanse Kaukasische bevolking. De prevalentie van *GBA* varianten in deze populatie was vergelijkbaar met de prevalentie in de Europese bevolkingen.

Mijn volgende onderzoeksvraag was of er een interactie bestaat tussen genetische factoren die de basale ganglia en perinatale beschadiging beïnvloeden. De ziekte van Huntington is een autosomale dominante bewegingsstoornis veroorzaakt door een verlies van neuronen in het striatum. De mutatie dragers van de ziekte van Huntington zullen de ziekte altijd ontwikkelen, maar de aanvang kan door milieu factoren worden beïnvloed. In **hoofdstuk 4** heb ik aangetoond dat perinatale verwondingen en neurodevelopmentale aandoeningen de leeftijd waarop de ziekte van Huntington word gediagnosticeerd verminderen

in twee grote epidemiologische cohorten van de ziekte.

In **hoofdstuk 5** ben ik nagegaan hoe een veel voorkomende perinatale oorzaak van hersenbeschadiging, perinatale asphyxia (PA) neurologische schade veroorzaakt in een representatief ratmodel. PA veroorzaakt langdurige veranderingen in de concentraties van verschillende neurotransmittersystemen, in het bijzonder het dopaminergische neurotransmissiesysteem. Een disbalans van dopaminergische neurotransmissie ligt ten grondslag aan de pathologie van de ziekte van Parkinson en Huntington, evenals bij psychose. Ik heb samengevat hoe het model ons begrip van de moleculaire gevolgen van PA heeft verbeterd; welke functionele tekorten aanwezig waren en de geschiktheid van dit model om therapieën voor PA te testen aangetoont.

In **hoofdstuk 6** bleek dat er in de eerste twee weken na de PA regionale verschillen waren in de suprafysiologische productie van stikstofdioxide. Het striatum had grotere toenames in de overmaat aan stikstofdioxideproductie dan het cerebellum, vooral in de eerste acht dagen na de verwondingen. Beide regio's zijn bekend om kwetsbaar te zijn voor PA en de ziekte van Huntington. Onze resultaten suggereren het aanpakken van de productie van stikstofmonoxide na PA belangrijk kan zijn om de basale ganglia-schade te verminderen. Dit hoofdstuk sluit het onderzoek naar de etiologie van de basale ganglia schade die in dit proefschrift wordt voorgesteld af.

In de volgende hoofdstukken onderzocht ik farmacologische en biologische interventies die de PA-schade aan de basale ganglia zouden kunnen verzwakken. In **hoofdstuk 7** heb ik aangetoond dat het modulerende van de excitotoxiciteit met vaak gebruikte anesthetica het dopaminergische neuronverlies in de substantia nigra kan verminderen zonder de microgiale reactie te veranderen. Deze therapie verhoogde echter ook acute tau fosforylering in de substantia nigra en andere regio's. Deze tau-hyperfosforylering werd ook gezien in de thalamus, een extra regio dat betrokken is bij bewegingscontrole en in de hippocampus. De hippocampus is belangrijk voor cognitie en bevat tau-pathologie bij dementie. Doorlopende hyperfosforylering van tau kan de neuronale dood verergeren.

In **hoofdstuk 8** onderzocht ik de effecten van Multipotente Volwassen Voorganger Cel (MVVC) therapie op heel genoom transcriptie in de hersenen van twee week oude ratten, die kort na de perinatale hersenbeschadiging de therapie kregen. MVVC's zijn een allogene stamcellenproduct, die veelbelovende resultaten hebben getoond in knaagdiermodellen van hersenletsel, maar hun werkingsmechanisme is grotendeels onbekend. Ik heb aangetoond dat pathways

die verband houden met DNA-reparatie, cellulaire proliferatie en synapsreorganisatie betrokken waren bij het therapeutische effect en de toedieningsweg voor de MVVC's en dat ze het transcriptieprofiel van de hersenen beïnvloedde 2 weken na toediening.

In **hoofdstuk 9** onderzocht ik of de MVVC therapie functionele tekorten kunnen voorkomen in adolescentie en volwassen ratten die PA hadden. Ik heb aangetoond dat de therapie de cognitieve tekorten gedeeltelijk herstelde, zelfs bij volwassen ratten en de hyperlocomotie bij volwassen mannelijke ratten verlaagd, maar het kon nie emotionele tekorten voorkomen.

In **hoofdstuk 10** heb ik met algemene discussie mijn onderzoek afgesloten. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat vroegtijdige beschadigingen, zoals PA, een langdurig effect hebben op motorische complicaties later in het leven. Deze tegenslagen zijn een belangrijke risicofactor voor motorische complicaties in de algemene populatie - en bij personen die genetisch aanleg hebben voor bewegingstoornissen. Het beperken van de langdurige schadelijke effecten van PA is van cruciaal belang om de handicapbelasting van bewegingsstoornissen gedurende het leven te verminderen. We hebben gunstige effecten getoond van een therapie tegen excitotoxiciteit en stamceltherapie gericht op verschillende moleculaire doelen. Deze therapieën kunnen voor PA preklinisch verder onderzocht worden.